

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭55-15455

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 319/20

A 61 K 31/335

C 07 D 405/06

413/12

//C 07 D 405/06

319/00

237/00 )

( C 07 D 413/12

319/00

263/00 )

識別記号

ABU

府内整理番号

6670-4C

6667-4C

6670-4C

6365-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)2月2日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類

⑮ 特 願 昭53-89119

⑯ 出 願 昭53(1978)7月19日

⑰ 発明者 山田敏広

滋賀県野洲郡野洲町大字大篠原  
1823番地の1 森下製薬株式会社

篠原 寧

⑱ 発明者 山口東

滋賀県野洲郡野洲町大字南桜16  
00番地の76

⑲ 出願人 森下製薬株式会社

大阪市東区道修町4丁目29番地  
最終頁に続く

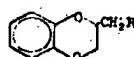
明細書

1. 発明の名称

2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類

2. 特許請求の範囲

一般式



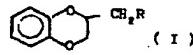
(式中、Rは3-オキソ-4-, 5-ジヒドロ-6-R<sub>1</sub>-2-ビリ  
ダジニル基およびH-R<sub>2</sub>-H-メチルアミノ基を表わし、R<sub>1</sub>はメ  
チル、カルボキシ、フェニル、パラメトキシフェニル、バラハロ  
ゲノフェニル、バラアセチルアミノフェニルを示し、R<sub>2</sub>は $\beta$ -  
(3-オキソ-2-ベンゾオキサゾリル)エチル、 $\beta$ -(3-オキ  
ソ-2-ベンゾチアゾリル)エチル、 $\beta$ -(2, 6-キシリジ  
ン)エチルおよび3-, 4-ジヒドロキシフェナシルを示す)で示さ  
れる新規2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類(I)に  
に関するものである。

本発明者は1, 4-ベンゾジオキサン誘導体が優れた降圧活性  
を有していることを見出した(特願昭53-008480)が、  
今回合成した新規1, 4-ベンゾジオキサン誘導体である一般式  
(I)で示される2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類  
は緩和な持続性の降圧作用を示すことを見出し、これに基づいて  
本発明を完成した。

本願目的物(I)は原料の2-ヒドロジノまたは2-置換アミノ  
メチル-1, 4-ベンゾジオキサン(I)に反応試薬として一般  
式(II)で示されるアーケト酸あるいはR<sub>1</sub>で示される2-ベンゾ  
オキサゾロン、2-ベンゾチアゾロン、2, 6-キシリジン、3,  
4-ジヒドロキシフェナシルハライドを炭酸カリウム、炭酸ナト  
リウム、水酸化ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン、ナ

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中、Rは3-オキソ-4-, 5-ジヒドロ-6-R<sub>1</sub>-2-ビリ

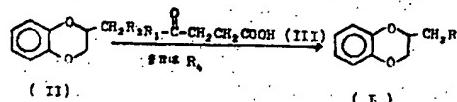
特開昭55-15455 (2)

チアゾンあるいは2,6-キシリジンを示し、一般式(II)で表わされる原料の2-( $\alpha$ -メチルアミノメチル)-1,4-ベンソジオキサンと反応する試薬は3,4-ジヒドロキシエナシルハライドを示す。

反応後の後処理は抽出、濃縮、冷却、沈殿、再結晶、脱色炭処理、カラムクロマトグラフィー、蒸留等の通常の化学操作によって容易に行なわれる。このようにして得た本願目的物(I)は必用により通常の方法で塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、磷酸塩、チオシアニン塩酸、炭酸塩、酢酸塩、シユウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、サルチル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩およびアミノ酸塩などの製薬上許容される塩とすることができる。本方法の原料化合物は文献に記載の方法 (J.H.Biel, et.al., J.Am.Chem.Soc., 81, 2805 (1959); L.Renzi, et.al., Rend.Ist.Super.Sanità, 22, 201 (1959); G.B.Marini-Bettolo, et.al., Gazz.Ohm.ital., 83, 144 (1953).) あるいはこの方法に準拠して2-クロロメチル-1,4-ベンソジオキサンから容易に得られる。

このようにして得た本願目的物(I)あるいはその塩酸塩1.0ml/kgをウレタン-クロラース麻酔下の正常ラット(1群3匹)に静脈内注射し、1時間後の血圧降下率を検体投与前100として

トリウムアミド、塩酸、硫酸などの触媒の存在または不在下にエタノール、水、メチルエチルケトン、トルエン中またはこれ等の混合溶媒中あるいは無溶媒下で数時間から數十時間加熱還流することにより高收率で得られる。



(式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は先と同じものを表わし、R<sub>2</sub>はヒドラジノ基、N-β-ハロゲノエチル-N-メチルアミノ基あるいはメチルアミノ基を表わし、R<sub>3</sub>は2-ベンゾジオキサン、2-ベンゾチアゾン、2,6-キシリジンあるいは3,4-ジヒドロエナシルハライドを表わす)

一般式(II)で表わされる原料の2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンソジオキサンと反応するアーテト酸としてはレブリン酸、α-ケトグルタル酸、β-ベンゾイルプロピオン酸、β-パラメトキシベンゾイルプロピオン酸、β-パラハロゲノベンゾイルプロピオン酸あるいはβ-パラアセトアミドベンゾイルプロピオン酸を示す。また一般式(II)で表わされる原料の2-( $\alpha$ - $\beta$ -ハロゲノエチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンソジオキサンと反応する試薬は2-ベンゾジオキサン、2-ベンゾ

百分率(%)で表示した結果を一括して表1に示す。

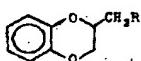


表1

R	血圧降下率(%)
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)OC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	4.2
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)OC(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	14.5
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)c3ccccc3</chem>	10.9
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)c3ccccc3</chem>	9.4
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)c3ccBrccc3</chem>	23.2
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)NC(=O)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	14.7
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)C(=O)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	7.0
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)C(=O)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	12.2
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)C(=O)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	4.5
<chem>O=C1CC=CC=C1C=C2C=C(C=C2)C(=O)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	7.3

R	血圧降下率(%)
ヘキサメトニウム	31.0
グアニジン	34.8
トラゾリジン	23.8

このように本願目的物(I)は緩和な降圧作用を示し、その作用は3時間後においてもあまり変動せず、持続性を有しており、各種高血圧症あるいは手術時血圧降下を必要とする場合に医薬品として有用である。本願目的物(I)を医薬品として用いる場合、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、舌下錠などとして経口的に用いるほか、注射剤、坐薬として非経口的に用いえることもできる。本願目的物(I)を抗高血圧薬として使用する場合は成人1人、1日につき通常0.005~0.5g(経口的)または0.001~0.2g(非経口的)を投与する。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4-ジヒドロ-6-メチル-3(2H)-ピリダジノン-2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩3.5gとレブリン酸1.7gをエタノール水(1:1)30mlに溶解し、7時間加熱還流する。次後、溶媒を留去し、得られる残留油に水を加えてクロロホルムで抽出し、pH=10とpH=3の水で

充分水洗し、芒硝（硫酸ナトリウム）で乾燥する。クロロホルム溶液を留去し残留油を減圧蒸留すると沸点 $180\sim181^{\circ}\text{C}/1.0\text{mmHg}$ を示す油状物 $3.1\text{g}$ （收率 $80\%$ ）を得る。

赤外吸収スペクトル（Film） $\text{cm}^{-1}$ : 1660 ( $\text{c}=\infty$ )

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- $d_6$ ）ppm: 1.98 (3H, singlet,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (4H, singlet,  $\text{CH}_2\text{OH}_2$ ), 4.1 (5H, multiplet,  $-\text{CH}_2\text{OHCH}_2-$ ), 6.84 (4H, singlet, aromatic H), 7 (1H, broad,  $\text{OOH}$ ).

質量スペクトル  $m/e = 260$  ( $M^+$ )。

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  として

理論値（%）: 0, 64.60; H, 6.20; N, 10.76

実測値（%）: 0, 64.75; H, 6.24; N, 10.65

実施例3 2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシカルボニル-3(2H)-ピリダジン

2-ヒドロジノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩 $2.5\text{g}$ と $\alpha$ -ケトグルタル酸 $2.2\text{g}$ をエタノール-水（2:1） $30\text{ml}$ に溶解し、実施例1に従つて反応および後処理を行なうと油状物 $2.2\text{g}$ （收率 $76\%$ ）を得る。

赤外吸収スペクトル（Film法） $\text{cm}^{-1}$ : 1670 ( $\text{c}=\infty$ )。

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- $d_6$ ）ppm: 2.50 (2H, triplet,  $J=8\text{Hz}, \text{OH}_2$ ), 2.78 (2H, triplet,  $J=8\text{Hz}, \text{OH}_2$ ), 4.2 (5H, multiplet,  $-\text{CH}_2\text{OHCH}_2-$ ), 6.84 (4H, singlet, aromatic H), 7 (1H, broad,  $\text{OOH}$ ).

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  として

理論値: 0, 57.93; H, 4.83; N, 9.66

実測値: 0, 58.18; H, 4.79; N, 9.62

実施例3 2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシカルボニル-3(2H)-ピリダジンと $\beta$ -ベンゾイルプロピオン酸 $1.8\text{g}$ をエタノール-水（1:1） $30\text{ml}$ に溶解し、6時間加熱還流する。冷後溶媒を留去し、残留物にクロロホルムを加え $\text{pH}=1.0$ および $\text{pH}=3$ の水で充分水洗した後芒硝（硫酸ナトリウム）で乾燥する。クロロホルム溶液を留去すると残留油が結晶化し、再結法で精製すると融点 $81\sim83^{\circ}\text{C}$ を示す白色結晶 $2.0\text{g}$ （收率 $64\%$ 、エタノール-石油エーテルから再結）を得る。

実施例4 2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4, 5-ジヒドロ-6-ペラメトキシフェニル-3(2H)-ピリダジン

2-ヒドロジノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩 $2.5\text{g}$ と $\beta$ -ペラメトキシベンゾイルプロピオン酸 $2.1\text{g}$ をエタノール-水（1:1） $30\text{ml}$ に溶解し、実施例3に従つて反応および後処理を行なうと融点 $85\sim87^{\circ}\text{C}$ を示す白色結晶 $2.7\text{g}$ （收率 $77\%$ 、エタノール-水（5:1）から再結）を得る。

実施例5 2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4, 5-ジヒドロ-6-ペラプロモフェニル-3(2H)-ピリダジン

2-ヒドロジノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩 $2.5\text{g}$ と $\beta$ -ペラプロモベンゾイルプロピオン酸 $2.6\text{g}$ をエタノール-水（1:1） $30\text{ml}$ に溶解し、実施例3に従つて反応および後処理を行なうと融点 $115\sim117^{\circ}\text{C}$ を示す白色結晶 $3.2\text{g}$ （收率 $82\%$ 、エタノール-水（3:1）から再結）を得る。

実施例6 2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4, 5-ジヒドロ-6-ペラアセチルアミノフェニル-3(2H)-ピリダジン

2-ヒドロジノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩 $2.5\text{g}$ をエタノール-水（1:1） $30\text{ml}$ に溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液で中和後、 $\beta$ -ペラアセトアミノベンゾイルプロピオン酸を加えて、実施例3に従つて行なうと融点 $95\sim97^{\circ}\text{C}$ を示す白色針状品 $2.8\text{g}$ （收率 $74\%$ 、エタノールから再結）を得る。

実施例7 2-[N- $\beta$ -(2-ベンゾジオキサン-1-イル)エチル- $\beta$ -メチル]アミノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩

2-ベンゾジオキサン-2gを乾燥トルエン $20\text{ml}$ に溶解し、ナトリウムアミド $0.6\text{g}$ を加え4時間加熱還流する。冷後乾燥ジメチルホルムアミド（DMA） $20\text{ml}$ を加え、冰水上冷却下に2-[N- $\beta$ -クロロエチル- $\beta$ -メチル]アミノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン $3.6\text{g}$ の乾燥トルエン溶液を10分間で滴下した後、72時間加熱還流する。冷却後、漏別した有機層を留去して得た残留物をエタノールに溶かし乾燥塩酸ガスを導入すると融点 $151\sim153^{\circ}\text{C}$ を示す白色結晶 $4.2\text{g}$ （收率 $75\%$ ）を得る。

実施例8 2-[N- $\beta$ -(2-ベンゾチアゾロン-1-イル)エチル- $\beta$ -メチル]アミノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩

2-ベンゾチアゾロン $2\text{g}$ 、ナトリウムアミド $0.6\text{g}$ 、2-[N- $\beta$ -クロロエチル- $\beta$ -メチル]アミノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン $3.2\text{g}$ 、乾燥トルエン $20\text{ml}$ 、乾燥ジメチルホ

ルムアミド(DMF)20mlを用いて実施例7に従つて反応および後処理を行なうと融点172~175°Cを示す淡黄色粉末晶3.4g(收率6.8%)を得る。

実施例9 2-(N-3-,4-ジヒドロキシフェナシル-1-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン-2塩酸塩2-N-メチルアミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンと3,4-ジヒドロキシフェナシルクロライド1.0gを乾燥メチルエチルケトンに溶解し、乾燥炭酸カリウム0.7gを加え、10時間加熱混流する。冷却後反応液を漏別し、溶媒を留去した残留物にクロロホルムを加え、充分水洗後、芒硝(硫酸ナトリウム)で乾燥する。クロロホルムを留去した後、乾燥エタノールに溶解させ乾燥塩酸ガスを導入すると融点209~212°C(分解)を示す白色針状晶3.0g(收率6.6%)を得る。

特許出願人 森下製薬株式会社

## 第1頁の続き

②発明者 嶋村浩

滋賀県野洲郡野洲町大字小南11  
50番地

②発明者 高谷昌弘

滋賀県野洲郡野洲町大字行畠12  
1番地の11